

Применение бисопролола и соталола для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии и хронической сердечной недостаточностью

С.Н. Терещенко, Ю.А. Утешев¹, М.Н. Морозова¹, Н.Г. Чуич¹, А.Г. Кочетов

Московский государственный медико-стоматологический университет, ¹Городская клиническая больница № 68. Москва, Россия

Bisoprolol and sotalol for maintaining sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronic heart failure

S.N. Tereshchenko, Yu.A. Uteshev¹, M.N. Morozova¹, N.G. Chuich¹, A.G. Kochetov

Moscow State Medico-Stomatological University, ¹City Clinical Hospital No. 68. Moscow, Russia

Цель. Сравнить эффективность соталола и бисопролола для удержания синусового ритма после кардиоверсии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В течение 6 месяцев проводилось контролируемое лечение 45 пациентов (средний возраст $60,3 \pm 3,2$ года) с ФП неревматической природы. У пациентов, страдающих ХСН и пароксизмальной формой ФП, после восстановления синусового ритма в качестве противорецидивной антиаритмической терапии применялся соталол в средней суточной дозе 160 мг (группа I, n=23) и бисопролол в средней суточной дозе 7,5 мг (группа II, n=22).

Результаты. У 1 пациента из II группы ФП перешла в постоянную форму (4,5%) и у 3 пациентов – из I группы (13%). Уменьшился функциональный класс ХСН на 7% в I группе и на 10,2% во II; обозначилась тенденция к увеличению проходимого расстояния при пробе с 6-минутной ходьбой на 10,2% в I группе и на 14,6% во II; увеличилась фракция выброса левого желудочка – 1,3% и 9,3% соответственно; уменьшились размеры левого предсердия – 2,1% и 6,8% соответственно. Под влиянием соталола выросла функциональная активность β -адренорецепторов (β -АРМ) на 16,5% ($p > 0,05$), в группе бисопролола отмечено достоверное снижение β -АРМ на 34% ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция между β -АРМ и частотой сердечных сокращений ($r = 0,58$ при $p < 0,01$), а также обратная линейная зависимость между β -АРМ и увеличением толерантности к физической нагрузке ($r = -0,43$ при $p < 0,05$).

Заключение. Соталол и бисопролол обладают сопоставимой клинической эффективностью для удержания синусового ритма после его восстановления у больных с ХСН и пароксизмальной формой ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, адренореактивность.

Aim. To compare sotalol and bisoprolol efficacy for post-cardioconversion sinus rhythm maintaining in patients with chronic heart failure (CHF) and paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. For 6 months, 45 patients (mean age 60.3 ± 3.2 years) with non-rheumatic AF were observed. In individuals with CHF and paroxysmal AF, after restoring sinus rhythm, preventive antiarrhythmic therapy included sotalol (mean daily dose 160 mg; Group I, n=23) and bisoprolol (mean daily dose 7.5 mg; Group II, n=22).

Results. In one patient from Group II and 3 patients from Group I (4.5% and 13%, respectively), AF became permanent. CHF functional class decreased by 7% in Group I, and by 10.2% in Group II. Six-minute walking test results improved by 10.2% and 9.3%; left ventricular ejection fraction increased by 1.3% and 9.3%; left atrium size reduced by 2.1% and 6.8%, respectively. In sotalol group, functional activity of β -adrenoreceptors (β -AR) increased by 16.5% ($p > 0.05$), in bisoprolol group, it significantly reduced by 34% ($p < 0.05$). There was direct correlation

between β -AR and heart rate ($r=0.58$, $p<0.01$), and inverse linear correlation between β -AR and physical stress tolerance improvement ($r=-0.43$, $p<0.05$).

Conclusion. Sotalol and bisoprolol were equally effective in maintaining restored sinus rhythm in patients with CHF and paroxysmal AF.

Key words: Atrial fibrillation, chronic heart failure, adrenergic reactivity.

Фибрилляция предсердий (ФП) – является независимым предиктором смерти [1] и может быть как следствием, так и единственной причиной развития сердечной недостаточности (СН). По данным многофакторного анализа Cardiovascular Health Study, наличие СН ассоциировалось с увеличением риска развития ФП в 2,7 раза [2]. У 6-8% больных с СН ежегодно развивается ФП, при этом частота развития зависит от тяжести СН [3]: при II функциональном классе (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 10%, а у больных с IV ФК СН – до 40% [4]. Наличие ФП увеличивает смертность у больных с СН; в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) смертность составила 34% у больных с ФП по сравнению с 23% у пациентов с синусовым ритмом [5]. Все это заставляет искать новые подходы к лечению данной категории больных.

Начальная терапия ФП направлена на восстановление синусового ритма, вплоть до применения электрической кардиоверсии (ЭК), и сохранение его с последующим назначением антиаритмических препаратов. ЭК, как правило, восстанавливает ритм у большинства пациентов, однако сохранение его при этом не гарантировано. Назначение протекторной антиаритмической терапии является обязательным, т.к. в течение года синусовый ритм сохраняется только у 30% пациентов, получающих плацебо [6,7]. Конечной целью лечения является предупреждение или отдаление развития постоянной формы ФП, которая увеличивает риск развития тромбоэмболии, СН и внезапной смерти [8].

Большинство исследований, посвященных оценке эффективности антиаритмических средств при ФП, проводились и проводятся у больных без СН. Переносить результаты этих исследований на данную категорию пациентов нельзя, т.к. из антиаритмиков при СН можно использовать только препараты II и III классов, рекомендованные для лечения хронической СН (ХСН) [9,14]. В связи с этим препаратами выбора являются β -адреноблокаторы (БАБ), но

только три препарата – бисопролол, карведилол и метопролол CR/XL. Однако информация об их эффективности для удержания синусового ритма отсутствует.

Имеются единичные сведения о возможном применении сotalола в лечении ХСН [10,11,13]. Сotalола является антиаритмическим препаратом, обладающим уникальным фармакологическим профилем. Его электрофизиологический эффект основан на неселективном β -блокирующем действии (эффект антиаритмических препаратов II класса), удлинении потенциала действия и рефрактерного периода сердца, отражающегося на электрокардиограмме (ЭКГ) удлинением интервала QT (эффект антиаритмических препаратов III класса). Сotalола широко применяется при многих нарушениях ритма, в т.ч. для профилактики пароксизмов ФП [9,12,15]. Свойства препаратов III класса придают сotalолу определенный положительный инотропный эффект, что улучшает гемодинамические показатели по сравнению с другими БАБ для лечения ХСН [13].

Однако использование сotalола также не изучалось у больных с ХСН и ФП. Что касается сравнения сotalола и БАБ для удержания синусового ритма у больных с ФП, имеются единичные сообщения, но в основном у больных без сопутствующей ХСН [11]. В этом исследовании бисопролол соответствовал сotalолу по результатам предупреждения рецидивов ФП.

Целью настоящего исследования было сравнение эффективности сotalола и кардиоселективного БАБ бисопролола для удержания синусового ритма после ЭК у больных с ХСН и пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов в возрасте 39-78 лет, из них 26 мужчин и 19 женщин, с пароксизмальной формой ФП, на фоне ХСН II-III ФК. Причиной развития ХСН служили ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Продолжительность последнего приступа ФП ≤ 48 часов.

Критериями включения больных в исследование явились наличие пароксизма ФП и восстановленного синусового ритма ЭК, клинические признаки ХСН II-III

ФК, информированное согласие пациента. В исследование не включались пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) со сроком < 6 месяцев, пороками сердца, дилатационными кардиомиопатиями, тяжелой ХСН IV ФК, синдромом слабости синусового узла, патологией щитовидной железы, хронической алкогольной интоксикацией, тяжелой патологией внутренних органов, способной повлиять на результаты исследования.

После подписания информированного согласия все больные были рандомизированы на 2 группы. В I группу вошли 23 пациента, которым после восстановления синусового ритма был назначен соталол (Соталекс®), Бристол-Майерс Сквибб, США) в средней дозе 160 мг/сут., во II группу – 22 пациента, которым для удержания синусового ритма назначен бисопролол (Конкор®), Никомед, Норвегия) в средней дозе 7,5 мг/сут. Доза препаратов подбиралась индивидуально по урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС). В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных.

Больные обеих групп находились на постоянном лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), аспирином, варваринном, при клинически выраженных симптомах стенокардии больные получали нитраты. Длительность наблюдения – 6 месяцев.

В ходе исследования оценивалась динамика клинических симптомов ХСН. Сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали на эхокардиографе «Аloka SSD650» (Япония) по стандартной методике. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли до назначения препаратов и в конце лечения. Оценивали конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ (КДР и КСР), размер левого предсердия (ЛП) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для оценки влияния препаратов на толерантность к физической нагрузке (ТФН) использовался тест с 6-минутной ходьбой по стандартной методике.

У всех больных изучалась функциональная активность адренорецепторов (β-АРМ) до назначения лекарственных средств и в конце лечения [16]. β-АРМ определялась по степени адренореактивности организма экспресс-методом, сущность которого заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмо-

тического гемолиза эритроцитов в присутствии БАБ, степень гемолиза измерялась колориметрическим способом. В опытной пробе, содержащей в гипоосмотической среде БАБ, эритроциты гемолизуются в меньшей степени, чем в контрольной пробе, не содержащей БАБ, вследствие связывания БАБ клеточными рецепторами. После осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробе окрашен слабее, чем в контрольной группе. После добавления образца крови во все пробирки их содержимое перемешивают без пенообразования, инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут для завершения гемолиза, осаждают негемолизированные эритроциты центрифугированием. Надосадочный слой колориметрируют при 540 нм. Величину экстинкции опытной пробы выражают в процентах от экстинкции контрольной пробы, а проценты принимают за условные единицы (у.е.); норма от 2-20 у.е. [16].

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета программ SPSS 10.0. Для оценки достоверности различий между средними величинами применяли дисперсионный анализ и критерий t Стьюдента. Различия в пропорциях оценивали методом χ² Пирсона. В случае сравнения малых выборок использовали поправку Йетса и точный критерий Фишера. Статистически значимым считали уровень достоверности p<0,05. Анализ статистической связи между количественными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции r.

Результаты и обсуждение

На фоне применения соталола и бисопролола у большинства пациентов с ФП и ХСН в обеих группах отмечено улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, слабости, отеков. В группе больных, получавших соталол, уменьшился ФК ХСН на 7% – с 2,3±0,68 до 2,14±0,4 (p>0,05). В группе бисопролола снижение ФК было более выражено, на 10,2% – с 2,28±0,7 до 2,05±0,33, хотя разница была недостоверной.

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании		
Показатель	I группа, n=23 (%)	II группа, n=22 (%)
Возраст, годы (M±m)	59,6±3,9	61,2±4,2
Мужчины/женщины	15/8	11/11
АГ	15 (68%)	16 (72%)
ИБС	14 (62)	15 (67)
Тяжесть ХСН	2,4±0,2	2,3±0,12
Перенесенные ИМ	11 (47%)	8 (36%)
СД-2	8 (34,7%)	11 (50%)
ИМТ >25кг/м ²	14 (61,4%)	12 (54,8%)
Длительность аритмического анамнеза, лет	3,7±1,3	4,02±1,8
Частота пароксизмов в год	4,5±2,3	5,3±3,1

Примечание: СД-2 – сахарный диабет 2 типа, ИМТ – индекс массы тела.

При пробе с 6-минутной ходьбой отсутствовали достоверные изменения в обеих группах, хотя и отмечалась тенденция к увеличению проходимого расстояния, более выраженная в группе бисопролола – 10,2% в I группе vs 14,6% во II группе. Отсутствие достоверного снижения ФК ХСН и прироста ТФН объясняется коротким курсом терапии, только 6 месяцев.

После восстановления синусового ритма, у большинства больных наблюдались непродолжительные пароксизмы ФП, купирующиеся самостоятельно и не требующие дополнительных госпитализации или медикаментозной терапии. Не было ни одного случая обращения за медицинской помощью с жалобами на сердцебиение, или перебои в области сердца, или зарегистрированного пароксизма ФП. Субъективно большинство больных отмечали уменьшение количества приступов сердцебиения, перебоев в области сердца. Из 45 пациентов, прошедших исследование, у 4 (8,9%) ФП перешла в постоянную форму: у 1 (4,5%) пациента из группы бисопролола и у 3 (13%) из группы соталола. Несмотря на отсутствие достоверного различия между группами, в процентном соотношении прослеживается явное преимущество в группе бисопролола по результатам удержания синусового ритма.

За период проведения исследования умерли двое больных из группы соталола. Одна 78-летняя женщина умерла внезапно через 21 день после восстановления синусового ритма. Причиной смерти другой 74-летней женщины, страдавшей СД-2, был инсульт, который развился через 4 месяца от начала лечения.

Показатели ЭхоКГ больных на фоне лечения приведены в таблице 2.

За исключением ЧСС, которая с одинаковой степенью достоверности снижалась в обе-

их группах ($p < 0,05$), другие параметры ЭхоКГ достоверно не отличались, хотя и наблюдалась более выраженная тенденция к увеличению ФВ ЛЖ в группе бисопролола по сравнению с группой соталола – 9,3% vs 1,3% соответственно, и уменьшению размеров ЛП – 6,8% vs 2,1% соответственно. В группе бисопролола отмечено снижение КДР на 4,8%, а в группе соталола этот показатель увеличился на 2,4%. Несмотря на отсутствие достоверных изменений КДР, КСР и ФВ, полученные результаты позволяют говорить о более выраженном улучшении сократительной функции ЛЖ в группе бисопролола по сравнению с группой соталола.

Используемый в последнее время биохимический количественный метод оценки адренореактивности организма, основанный на определении величины β -АРМ, измеряемой в у.е., позволяет прогнозировать течение заболевания по степени чувствительности к БАБ [16, 18].

Наиболее благоприятен и хорошо выражен клинический эффект БАБ при значениях β -АРМ 20–40 у.е., тогда как при дальнейшем повышении этого показателя прогнозируется резистентность к лечению независимо от дозы препаратов. При повышении активности симпатoadреналовой системы (САС) развивается защитная десенситизация адренорецепторов клеточных мембран и в соответствии с условиями метода величины β -АРМ возрастают до 60 у.е. [18]. Этот метод исследования функциональной активности адренорецепторов может успешно применяться для оценки состояния активности САС [19].

У всех пациентов исходная величина β -АРМ была $> N$: так в группе соталола уровень β -АРМ составил $35,7 \pm 3,5$ у.е., в группе бисопролола – $37,2 \pm 4,2$ у.е., разница недостоверна. Повышение уровня β -АРМ у больных с ХСН отражает

Таблица 2

Показатель	Показатели ЭхоКГ			
	I группа (n=23)		II группа (n=22)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
ЧСС в мин	78,1 \pm 3,4	66,3 \pm 4,7*	75,6 \pm 4,1	63,1 \pm 3,2*
ФВ, %	42,5 \pm 2,8	43,1 \pm 1,8	40,5 \pm 3,2	44,7 \pm 4,0
КДР, мм	52,2 \pm 0,8	53,4 \pm 1,0	54,1 \pm 2,3	51,5 \pm 0,9
КСР, мм	41,7 \pm 0,3	42,1 \pm 1,0	39,7 \pm 1,7	40,7 \pm 1,1
ЛП, мм	45,6 \pm 3,2	44,7 \pm 2,1	46,7 \pm 3,5	43,5 \pm 4,2

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

защитную десенситизацию адренорецепторов клеточных мембран от деструктивного влияния повышенного уровня катехоламинов в крови.

Динамика адренореактивности на фоне лечения соталолом и бисопрололом представлена на рисунке 1.

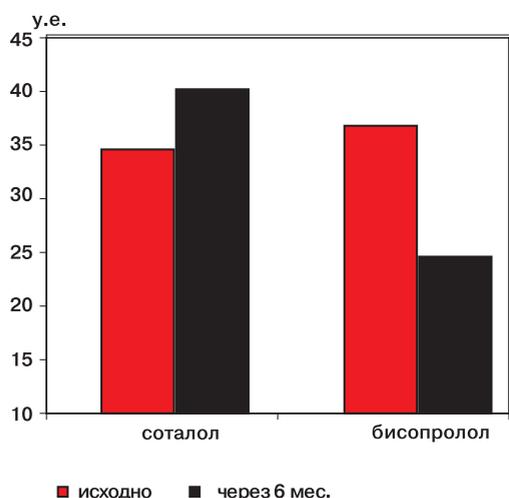


Рис. 1 Динамика адренореактивности до и после лечения бисопрололом и соталолом.

Под влиянием соталола значение β -АРМ увеличилось на 16,5% ($41,5 \pm 3,2$), что, хотя и недостоверно, отражает снижение чувствительности периферических адренорецепторов, т.е. усиление их десенситизации в результате β -адреноблокирующего действия соталола. Обнаруженная тенденция к повышению β -АРМ на фоне приема соталола может привести к дальнейшему нарастанию десенситизации адренорецепторов и при достижении определенного уровня (>40 у.е.) привести к полной резистентности к лечению, несмотря на повышение дозы препарата, что на фоне повышенного уровня катехоламинов особенно неблагоприятно для больных с ХСН.

В группе бисопролола отмечено достоверное снижение β -АРМ на 34% — $24,6 \pm 3,5$ ($p < 0,05$). Механизм этой сенситизации рецепторов на фоне приема бисопролола может быть обусловлен, в соответствии с принципом биологической обратной связи, снижением содержания катехоламинов в крови за счет способности бисопролола в качестве липофильного препарата проникать через гематоэнцефалический барьер и ингибировать центральный механизм синтеза катехоламинов, что приводит к повышению чувствительности адренорецепторов [21].

Такой механизм центрального действия БАБ подтверждается выявленной в группе бисо-

пролола высокой степенью корреляции между β -АРМ и ЧСС ($r=0,58$ при $p < 0,01$), (рисунок 2).

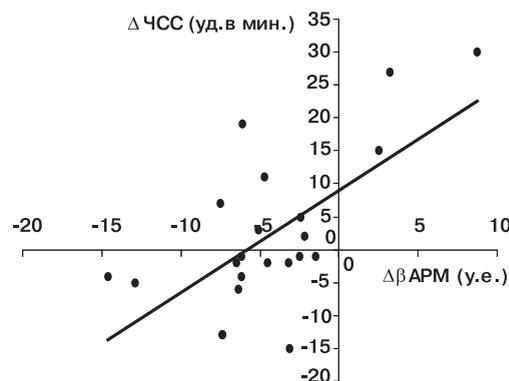


Рис. 2 Корреляция динамики адренореактивности и ЧСС в ходе курсового лечения бисопрололом.

Регрессионный анализ взаимосвязи между уменьшением ЧСС и снижением значений β -АРМ показывает, что между этими показателями существует прямая линейная положительная корреляционная зависимость. На рисунке 3 такая взаимосвязь демонстрирует прямую зависимость между динамикой ЧСС и β -адренореактивностью: левый нижний квадрант отражает снижение ЧСС и снижение β -АРМ, соответственно, что свидетельствует о повышении чувствительности β -адренорецепторов мембран к действию катехоламинов и, соответственно, о снижении активности САС, а повышение ЧСС соответствует повышению β -АРМ — верхний правый квадрант, что соответствует уменьшению чувствительности β -адренорецепторов мембран. Аналогичную связь в группе соталола обнаружить не удалось.

Наличие взаимосвязи между степенью сенситизации адренорецепторов и увеличением ТФН в качестве косвенного признака нормализации гемодинамических показателей при ХСН также указывает на центральную фазу механизма действия бисопролола. Выявлена обратная отрицательная линейная зависимость между степенью сенситизации адренорецепторов и увеличением ТФН ($r=-0,43$ при $p < 0,05$), (рисунок 3).

Эта взаимозависимость позволяет считать, что повышение β -АРМ, отражающее десенситизацию адренорецепторов и снижение адренореактивности организма, сопровождается уменьшением ТФН, а снижение β -АРМ, соответственно, увеличением ТФН.

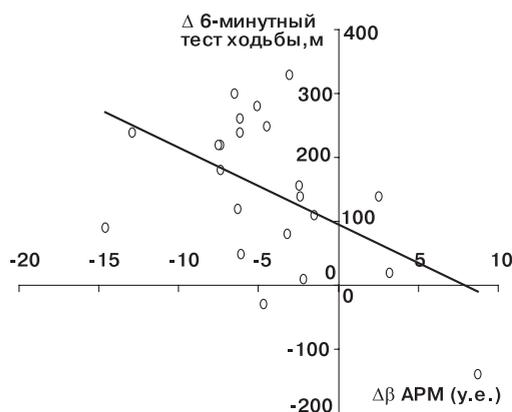


Рис. 3 Корреляция динамики адренореактивности и теста 6-минутной ходьбы в ходе курсового лечения бисопрололом.

Таким образом, 6-месячное наблюдение показало сопоставимую клиническую эффективность соталола и бисопролола у пациентов

Литература

1. Khand A, Cleland J, Deedwania P. Prevention of and medical therapy for atrial arrhythmias in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 267-83.
2. Furberg C, Psaty B, Monolio T, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-41.
3. Kochiadacis G, Igoumenidis N, Marcetou M, et al. Low dose amiodorone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 81: 995-8.
4. Cleland J, Chattopadhyay S, Khand A, et al. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 229-42.
5. Dries D, Exner D, Gersh B. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *JACC* 1998; 32: 695-703.
6. Belknap S. Rate and rhythm control showed similar symptom improvement in atrial fibrillation. *Evid Based Med* 2001; 6: 113.
7. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
8. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77: 38A-44.
9. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, et al. on behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
10. Reimold S, Cantillon C, Friedman P, Antman E. Propafenon versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 558-63.
11. Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
12. Singh BN, Phil D. Sotalol: A beta blocker with unique antiarrhythmic properties. *Am Heart J* 1987; 114: 121-39.
13. Беленков Ю.Н., Сангонова Д.Ф., Агеев Ф.Т. Сравнительное исследование длительного применения соталола, метопролола и кордарона у больных с тяжелой сердечной недостаточностью и прогностически опасными нарушениями ритма. *Кардиология* 1996; 12: 37-47.
14. Терещенко С.Н., Буланова Н.А., Косицына И.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: особенности лечения. *Кардиология* 2003; 10: 87-92.
15. Егоров Д.Ф., Лещинский Л.А., Недоступ А.В. и др. Мерцательная аритмия: стратегия и тактика лечения на пороге XXI века. Ижевск «Алфавит» 1998; 413 с.
16. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Новый метод прогнозирования и оценки эффективности бета-адреноблокаторов у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1997; 8: 10-3.
17. Длусская И.Г., Стрюк Р.И. Способ определения гиперadrenergической формы гипертонической болезни. Патент РФ № 2026552 БИ 1995; 01.
18. Коркушко О.В., Мороз Г.З. Адренорецепторы в сердечно-сосудистой системе. *Кардиология* 1989; 7: 124-8.
19. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система 2003; 129-36.
20. Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. Показатель адренорецепции клеточных мембран: референтные величины и информативность в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы. *Авиакосм эколог мед* 1996; 30(4): 46-51.
21. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В. и др. Возможности терапии хронической сердечной недостаточности бета-адреноблокатором бисопрололом без традиционной поддержки ингибиторами АПФ. *Серд недостат* 2002; 4: 180-2.

Поступила 03/11-2005